



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 61 932 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**B 01 J 13/02**

⑲ Aktenzeichen: 100 61 932.0  
⑳ Anmeldetag: 13. 12. 2000  
㉑ Offenlegungstag: 24. 10. 2002

**DE 100 61 932 A 1**

⑦① Anmelder:  
Pharmatech GmbH, 24220 Flintbek, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

⑦② Erfinder:  
Müller, Bernd W., Prof. Dr., 24220 Flintbek, DE;  
Carstensen, Ulrike, 24241 Blumenthal, DE  
  
⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
EP 04 00 522 A2  
WO 00 35 423

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Wirkstoffhaltige Mikropartikel und Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel durch Abrasion

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Mikropartikeln auf Basis von biologisch abbaubaren Polymeren, bei dem a) in einen Träger aus amorphem oder teilkristallinem, biologisch abbaubarem Polymer mindestens ein Wirkstoff eingebettet wird, indem der Wirkstoff durch Erwärmung des polymeren Trägers auf eine Temperatur oberhalb seines Glaspunktes unter Vermischen in diesem gelöst oder dispergiert wird, b) nach Abkühlen bis zum festen Zustand eine Vormahlung der erhaltenen Teilchen in einer Mühle zu einem groben Pulver mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 300 und 500 µm erfolgt und dann c) das so erhaltene grobe Pulver in einer Strahlmühle zu einem feinen Pulver aus Mikropartikeln mit einer Teilchengröße unter 25 µm vermahlen wird.

**DE 100 61 932 A 1**



- [0001] Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Mikropartikel, ein Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel aus biologisch abbaubaren Polymeren in die Wirkstoffe eingebettet wurden und deren Verwendung in pharmazeutischen und kosmetischen Präparaten.
- [0002] Mikropartikel aus biologisch abbaubaren Polymeren, vornehmlich aus der Gruppe der Polylactid-coglycolide, werden heute mit Hilfe einer Vielzahl von Verfahren hergestellt. Im wesentlichen sind dies die Koazervation, das Solvent Evaporation Verfahren, die Sprühtrocknung, die Grenzflächenpolymerisation, die Hochdruckhomogenisation oder die Ultraschallbehandlung und die Fällung in Nichtlösungsmitteln (überkritische Gase). Die Nachteile aller dieser Verfahren liegt entweder in der Verwendung organischer Lösungsmittel und als Folge höhere Restkonzentrationen in den Mikropartikeln mit der Schwierigkeit ihrer Entfernung in weiteren Verfahrensschritten oder in der Kompliziertheit und Aufwendigkeit der angewendeten Verfahren. Darüberhinaus zeigen viele Mikropartikel aufgrund ihrer Herstellungsweise in der Freisetzung des inkorporierten Wirkstoffs einen burst-Effekt, d. h. eine hohe Freisetzungsrates des Wirkstoffs in der Anfangsphase bedingt durch nicht oder unvollständig eingebettete Wirkstoffkristalle.
- [0003] Das Mahlen von niedrigschmelzenden Polymeren, in das ein Wirkstoff eingearbeitet wurde, ist häufig die Voraussetzung für die weitere Herstellung von Mikropartikeln (siehe DE 42 44 466). Bisher wurden dabei jedoch nur Grobmahlungsprozesse angewendet, wie auch die in der Literatur dokumentierte Mahlung von L-Polylactid und L-Polylactid-coglycolid mittels einer Hammermühle (Anderson, C., Wise, D. L., Howes, J. F. Contraception 13, 375 (1976) und Gresser, J. D., Wise, D. L. Beck, L. R., Howes, J. F. Contraception 17, 253 (1978)).
- [0004] Die Europäische Patentanmeldung EP-A-0 400 522 beschreibt erstmals den Einsatz einer Strahlmühle zur Mikronisation eines kristallinen Polymers, nämlich von kristallinem Polymer L-Polylactid. Entsprechend des Wissenstandes wird ausgeführt: "Als bioabbaubare Polymere eignen sich alle Polymere, welche entsprechende kristalline Eigenschaften bzw. eine ausreichende Härte aufweisen, die ihrerseits eine Strahlmahlung ermöglichen. Bevorzugt werden Polylactide. . . ." (Seite 3, Zeile 33). Ferner werden auch die Copolymere erwähnt "Es ist jedoch auch der Einsatz anderer bioabbaubarer Polymere oder Copolymere denkbar, soweit dies für das Strahlmahlverfahren geeignete kristalline Eigenschaften aufweisen (Seite 3, Zeile 43). Kristallinität der eingesetzten Verbindung war daher die essentielle Voraussetzung für dieses Verfahren.
- [0005] Ferner werden die Wirkstoffeinbettungen über die Trocknung einer Lösung aus organischen Lösungsmitteln gewonnen, was zwangsläufig zu hohen Lösungsmittelrestkonzentrationen in den produzierten Mikropartikeln führt.
- [0006] Die Grobmahlung von aus Polymerlösungen entstandenen Filmen wird von M. R. Brophy und P. B. Deasy (Int. J. Pharm. 29, 223 (1986) sowie von M. X. Zou und T. M. S. Chang (J. Microencapsulation 5, 27 (1988) beschrieben.
- [0007] Soll die Anwendung von Lösungsmitteln umgangen werden so kann man das Ausgangsprodukt für eine Grobmahlung auch durch Schmelzpressen herstellen, wie es J. H. R. Wooland und S. Yolles (J. Med. Chem. 16, 897 (1973)) erstmals beschrieben haben.
- [0008] Schließlich kann man eine Wirkstoffmatrix durch Extrusion gewinnen und das abgekühlte Produkt vermahlen, wie es u. a. von D. L. Wise et al. (J. Pharm. Pharmacol. 30, 686 (1978)) beschrieben wurde. H. T. Wang et al. (Biomaterials 11, 679 (1990) verpreßten bei 60°C ein niedrigschmelzendes Polymer mit einem Wirkstoff und vermahlten des Preßling anschließend unter Abkühlen mit festem Kohlendioxid.
- [0009] Angesichts dieses Standes der Technik war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung unter Umgehung organischer Lösungsmittel mit einem einfachen kostengünstigen Verfahren wirkstoffhaltige Mikropartikel herzustellen und dabei auch den burst-Effekt zu minimieren.
- [0010] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Mikropartikeln auf Basis von biologisch abbaubaren Polymeren bzw. den damit hergestellten Mikroteilchen gelöst, wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß
- a) in einen Träger aus amorphem oder teilkristallinem, biologisch abbaubarem Polymer mindestens ein Wirkstoff eingebettet wird, indem der Wirkstoff durch Erwärmung des polymeren Trägers auf eine Temperatur oberhalb seines Glaspunktes unter Vermischen in diesem gelöst oder dispergiert wird,
  - b) nach Abkühlen bis zum festen Zustand eine Vormahlung der erhaltenen Teilchen in einer Mühle zu einem groben Pulver mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 300 und 500 µm erfolgt, und dann
  - c) das so erhaltene grobe Pulver in einer Strahlmühle zu einem feinen Pulver aus Mikropartikeln mit einer Teilchengröße unter 25 µm vermahlen wird.
- [0011] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.
- [0012] Bei kristallinen Polymeren liegt am Schmelzpunkt ein Gleichgewicht zwischen festem und flüssigem Zustand vor. Bei kristallinen Stoffen steigt die Molekularbewegung am Schmelzpunkt von einem relativ niedrigen sprunghaft auf ein hohes Niveau an. Amorphe Polymere verhalten sich dagegen anders. Die Molekularbewegung nimmt hier mit steigender Temperatur in mehreren Stufen langsam zu. Im Gegensatz zu kristallinen Polymeren sind bei amorphen oder teilkristallinen Polymeren nicht zwei, sondern mehrere verschiedene Übergangstemperaturbereiche festzustellen. Oft sind es 5 Viskoelastizitätsbereiche, z. B. bei Polystyrol (J. M. G. Cowie, Chemie und Physik der Polymeren, Verlag Chemie (1976)).
- [0013] Die Temperatur, bei der ein Polymer vom Glaszustand in den elastischen Zustand übergeht, nennt man Glasübergangstemperatur. Eine viel gebrauchte Methode zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur ist die Differentialthermoanalyse (DSC-Methode) (W. C. Stanger, J. K. Guillory, J. Pharm. Sci. 68, 1005 (1979)).
- [0014] Amorphe oder teilkristalline Polymere haben in der Regel einen niedrigen Glaspunkt (Erweichungspunkt), so daß eine Mahlung unter Anwendung von hohen Reibungskräften und der dadurch hervorgerufenen Erhitzung ohne Kühlung als nicht möglich angesehen wird.
- [0015] Überraschend ist nunmehr jedoch gefunden worden, daß bei Anwendung einer Mühle mit extrem hohen Rei-



bungskräften, insbesondere Strahlmühle, z. B. einer Gasstrahlmühle wie beispielsweise einer Luftstrahlmühle, amorphe oder teilkristalline Polymere kleine, abgerundete Teilchen ergeben und entgegen der Erwartung nicht an der Wand der Mahlkammer verkleben. Bei Bedarf kann insbesondere durch geeignete Temperierung der Zuluft oder des zugeführten Gases (z. B. Stickstoff) eine Ansinterung der Oberfläche der Polymeren erreicht werden, ohne daß die Teilchen verkleben. Diese Ansinterung der Oberflächen führt dabei zu einer verbesserten Einbettung oberflächenständiger Wirkstoffkristalle und damit zu einer Minimierung des burst-Effektes. Die erfindungsgemäßen Teilchen besitzen eine Größe von unter 25 µm. Es ergeben sich beispielsweise Verteilungen von 1,5 bis 25 µm. Gegebenenfalls wird eine Agglomeration der erfindungsgemäßen Teilchen zu größeren Partikeln von bis zu 200 µm durch Redispersion, Tensideinsatz und/oder Ultraschallbehandlung beseitigt.

[0016] Obwohl der Anmelder der EP-A-0 400 522 einer der größten Hersteller von amorphen und teilkristallinen Polylactid-coglycoliden ist, werden diese darin nicht erwähnt, weil sie einen niedrigen Glasübergangspunkt aufweisen und damit nicht die "erforderliche Härte" besitzen, d. h. als ungeeignet angesehen werden.

[0017] Die Herstellung der Mikropartikel erfolgt erfindungsgemäß insbesondere in der Weise, daß zunächst der Wirkstoff eventuell unter Zufügung von geeigneten Hilfsstoffen durch Erwärmung des polymeren Trägers oberhalb des Glaspunktes in diesem gelöst oder dispergiert wird. Nach dem Abkühlen erfolgt eine Vormahlung in einer geeigneten Mühle, bevorzugt einer Stift- oder Zahnscheibenmühle, auf eine mittlere Teilchengröße zwischen 50 und 500 µm. Eine anschließende Ultraschallbehandlung, um eventuell vorhandene Agglomerate aufzulösen, führt zu keiner weiteren signifikanten Teilchengrößenverkleinerung, so daß das Vorliegen von Agglomeraten bereits vorhandener kleiner Teilchen ausgeschlossen werden kann. Zur Vermeidung von Verklebungen kann auch eine Kryomühle eingesetzt werden, die mit flüssiger Luft oder Kohlendioxid gekühlt wird. Empfehlenswert ist dann auch eine entsprechende Vorkühlung des Materials selbst. Ein derartiges Kryomahlen mit Messermühle, Stiftmühle und Zentrifugenumühle von Polymerschmelzen, Polymerfilmen und Polymerextrudaten wurde bereits von C. Hartmann beschrieben (Herstellung und Eigenschaften umhüllter Poly-Lactid-Mikropartikel als Depotarzneiform, Heidelberg 1993).

[0018] Als Träger oder Einbettungsmatrizes können amorphe oder teilkristalline Polymere wie insbesondere Cellulosederivate, Schellack, Polylactide, insbesondere die Resomere der H-Reihe (z. B. Resomer 202 H<sup>®</sup>, ein Poly-d,l-lactid, bei dem zum Abbruch der Polymerisation Milchsäure verwendet wurde) der Fa. Boehringer Ingelheim, Polylactid/Polyglykolid-Mischungen, Polycoglykolide, Polyhydroxybuttersäuren, Polyester, Polyorthoester, Polyanhydride, Poly(meth)acrylate, oder Polycyanoacrylate eingesetzt werden, wobei bevorzugt die Polylactid-coglycolide eingesetzt werden. Letztere können auch geblockt verwendet werden (sich DE 42 44 466) oder endgruppenmodifiziert werden, wie es z. B. durch Einführung von Polyethylengruppen erreicht wird. Bevorzugte Molekulargewichte (Gewichtsmittel) bei den Polylactiden und den Polylactid-coglycoliden liegen im Bereich von 2000 bis 100 000, vorzugsweise 5000 bis 20 000.

[0019] Gegebenenfalls können hohe Glasübergangstemperaturen der erfindungsgemäßen Polymere erniedrigt werden, indem Tenside, Suspensionsstabilisatoren und/oder Weichmachern zugesetzt werden. Sie werden, falls verwendet, im allgemeinen bezogen auf das Polymer jeweils in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% und am meisten bevorzugt 1 bis 3 Gew.-% eingesetzt, wobei die Gesamtmenge solcher Hilfsmittel bevorzugt 15 Gew.-% und insbesondere 10 Gew.-% nicht überschreitet.

[0020] Darüber hinaus können weitere übliche Hilfsmittel zugesetzt werden wie beispielsweise Konservierungsmittel oder Antioxidantien. Sämtliche Hilfsstoffe können vor der Erwärmung und/oder Zermahlung oder auch während der Zermahlung zugesetzt werden.

[0021] Als Wirkstoffe kommen alle Substanzen in Frage, die durch Einbettung in eine Polymerenmatrix in ihrem Freisetzungsverhalten modifiziert werden sollen oder die durch eine derartige Einbettung stabilisiert werden können. Hier sind insbesondere Stoffgruppen zu nennen wie Peptide, Proteine, Hormone, Corticosteroide, Prostaglandine,  $\beta$ -Sympathomimetica.

[0022] Bevorzugte Arzneistoffe sind aber auch:

- hydroxylierte Kohlenwasserstoffe
- Carbonylverbindungen wie Ketonen (z. B. Haloperidol), Monosaccharide, Disaccharide und Aminozucker
- Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren (z. B. Atropin, Scopolamin), Lactone (z. B. Erythromycin), Amide und Imide aliphatischer Carbonsäuren, Aminosäuren, aliphatische Aminocarbonsäuren, Peptide, Polypeptide,  $\beta$ -Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Carbonsäuren (z. B. Acetylsalicylsäure), Amide aromatischer Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester
- Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und heteroaromatische Nitroverbindungen
- Amine wie aliphatische Amin, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanolamine, Adrenalinderivate, Amphetaminderivate, aromatische Amine und Derivate und quartäre Aminoverbindungen
- schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane, Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und  $\alpha$ -Ketol-Gruppe (oder Methylketo-Gruppe) am C<sub>17</sub>, Steroide mit einem Butenolid-Ring am C<sub>17</sub>, Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C<sub>17</sub> und Seco-Steroide
- O-haltige-Heterocyclen wie Chromanderivate (z. B. Chromoglicinsäure)
- N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate (z. B. Propyphenazon, Phenylbutazon), Imidazolderivate (z. B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z. B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z. B. Trimethoprim), Indolderivate (z. B. Indometacin), Lysergsäurederivate (z. B. Ergotamin), Yohimbinderivate, Pyrrolindolderivate, Purinderivate (z. B. Allopurinol), Xanthinderivate, 8-Hydroxychinolinderivate, aminohydroxyalkylierte Chinoline, Aminochinoline, Isochinolinderivate (z. B. Morphin, Codein), Chinazolinderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridinderivate



ivate (z. B. Methotrexat), 1,4-Benzodiazepinderivate, tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z. B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z. B. Trimipramin)  
 – S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate (z. B. Chlorprothixen)  
 – N,O- und N,S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N,O-haltige Heterocyclen, monocyclische N,S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N,S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N,S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate  
 – O,N,P-haltige Heterocyclen (z. B. Cyclophosphamid)  
 – anorganische Verbindungen, wie Ferrofluid ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) und Ionen.

- 10 [0023] Der Arzneistoff liegt vorzugsweise in fein gepulverter Form vor. Die Teilchengröße des Pulvers liegt dabei vorzugsweise im Bereich von 1 bis 15, vorzugsweise bis 10, insbesondere bis 5  $\mu\text{m}$ .  
 [0024] Die Menge an Arzneistoff liegt bezogen auf das Polymer im allgemeinen im Bereich 0,01 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, bevorzugter 0,5 bis 20 Gew.-% und am meisten bevorzugt im Bereich von 1 bis 10 Gew.-%.
- 15 [0025] Die durch Mahlung erzeugten Oberflächen sind in der Regel hydrophob und neigen zu einer starken Agglomeratbildung. Um dieses zu vermeiden sowie um in vivo eine Adsorption von Opsoninen einzuschränken können die Oberflächen durch Zusatz von Tensiden modifiziert werden, z. B. Zusatz von Phospholipiden, Ethylen/Propylen-Copolymeren, PEG-Sorbitanester, PEG-Glycerinestern und -ethern, PEG-Estern und -ethern sowie anderen, physiologisch verträglichen nichtionogenen Tensiden.
- 20 [0026] Die Oberflächenmodifizierung des Polymers erfolgt vorzugsweise durch Sorption von Blockcopolymeren, Proteinen oder Glukoproteinen. Ferner kann das Polymer mit Antikörpern gekoppelt werden.  
 [0027] Beispielsweise kann eine Oberflächenmodifizierung durch Gemeinsames Mahlen mit Synperonic F68® und Lecithin erfolgen.
- 25 [0028] Die Hilfsmittel werden dabei in einer Menge von 0,001 bis 0,2 g, vorzugsweise 0,005 bis 0,1 g und insbesondere 0,01 bis 0,1 g, z. B. 0,02 g, pro g Polymer eingesetzt.
- [0029] Das so vorbereitete und vorgemahlene Produkt wird dann vorzugsweise in eine Gasstrahlmühle gebracht und auf die gewünschte Teilchengrößenverteilung gemahlen. Die Mahlung wird, durch Abrasion bewirkt, wobei die feinen Partikel nach ihrer Abscheidung dem Schmelz- bzw. Erweichungsprozeß in der Beginnphase wieder zugeführt werden können. Je nach verwendetem Typ der Strahlmühle können pro Düse bis zu 11 bar angelegt werden. In Verbindung mit
- 30 der verwendeten Mühle Jet-o-Mizer Modell 00 (Fluid Energy Aljet, Plumsteadville, USA) haben die Versuche gezeigt, daß drei Mahldurchgänge bei jeweils 9 bar auf den Einlaßdüsen Produkte mit engen Partikelgrößenverteilungen ergaben. Die entstandenen Mikropartikel sind nicht wie bei Mahlprodukten üblich an der Oberfläche zerklüftet und mit zahlreichen Ecken und Kanten versehen, sondern die Oberfläche ist von glatter Beschaffenheit mit abgerundeten Kanten. Die Mikropartikel haben ein mehr oder minder rundes Aussehen. Durch Steuerung der Temperatur des Trägergases (in der
- 35 Regel Luft oder Stickstoff) kann der Prozeß so geführt werden, daß die Oberflächen ansintern, wodurch Wirkstoffpartikel, die sich in der Oberfläche befinden, von dem Polymermaterial umhüllt werden. Dadurch wird später eine frühzeitige Freisetzung des Wirkstoffes (Burst Effekt) eingeschränkt.
- [0030] Ein Vorteil gegenüber dem aufgezeigten Stand der Technik besteht auch darin, daß mit dem erfindungsgemäßen Verfahren eine erheblich größere Menge der wirkstoffbeladenen Mikropartikel in der gleichen Zeit hergestellt werden
- 40 können, als es bisher möglich war.

#### Beispiel 1

- [0031] Zur Demonstration der Gängigkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens wurde zunächst ein hydrophiles Poly-D,L-lactid mit sauren Endgruppen und einem  $M_w$  von 11000 (Resomer R 202 H®) wurde bei 120°C auf einem Ölbad erweicht. Das heiße Polymer wurde in kleinen Portionen entnommen und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit einer geeigneten Mühle (Rötorschnellmühle; Pulverisette 14, Fritsch, Idar-Oberstein) in zwei Schritten vermahlen. Im ersten Schritt wurde nur der Rotor mit 8 Rippen als Mahlwerkzeug eingesetzt. Im zweiten Schritt wurde zusätzlich ein Siebring mit Durchlaßöffnungen von 500  $\mu\text{m}$  verwendet. Der Rotor hatte jedesmal eine Geschwindigkeit von
- 50 18000 UpM. Es ergab sich ein Pulver mit einer Partikelgrößenverteilung von 50 bis 200  $\mu\text{m}$ . Das so erhaltene Pulver wurde anschließend in der Luftstrahlmühle zu Mikropartikeln mit Partikelgrößen < 25  $\mu\text{m}$  vermahlen. Es wurden keine größeren Teilchen festgestellt. Bei der Luftstrahlmühle handelt es sich um das Modell 00 Jet-o-Mizer eine Strahlmühle mit drei Einlässen für Druckluft oder andere geeignete Gase, wobei einer der Produktförderung, die beiden anderen der Mahlung dienen. Auf jede der Düsen kann ein Druck von bis zu 11 bar angelegt werden. Es wurden drei Durchgänge mit
- 55 jeweils 9 bar auf den Einlaßdüsen und einer Gastemperatur von 22°C gefahren. Als Trägergas diente Stickstoff. Hilfsstoffe zur Oberflächenmodifikation wurden nicht zugesetzt.
- [0032] Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilungen wurden die Mikropartikel in einer 0,5%igen Synperonic F68® Lösung suspendiert. Die Messung erfolgte mit einem Laserdiffraktometer bei 200 mm Brennweite. Um die vorhandenen Agglomerate zu zerteilen wurden die Partikelsuspensionen vor Vermessung 90 Sekunden lang mit Ultraschall behandelt.
- 60 [0033] Die Morphologie der Partikel wurde durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bei verschiedenen Vergrößerungen visualisiert.
- [0034] Tabelle 1 und Abb. 1 zeigen die Ergebnisse der laserdiffraktometrischen Messung. Die D-Werte geben an, wieviel Prozent der Partikel kleiner als dieser Wert sind.



Tabelle 1

Einzelne Meßwerte aus der Bestimmung der Teilchengrößenverteilung mittels LDA

Partikelgrößenverteilung der Mikropartikel aus Resomer R 202 H <sup>®</sup> bei 200 mm Brennweite		
D-Wert	Durchmesser in $\mu\text{m}$	Durchmesser in $\mu\text{m}$ nach Ultraschall
10	1,46	1,21
50	5,12	4,06
90	56,59	9,23
99	196,59	15,20

## Beispiel 2

[0035] Das mehr lipophile, amorphe Poly-d,l-lactid Resomer R 202<sup>®</sup> mit einem  $M_w$  von 11000 wurde in analoger Weise wie Beispiel 1 angegeben verarbeitet. Auch damit waren über die Strahlmühle die erfindungsgemäßen Mikropartikel herstellbar. Die Partikel wurden wie in der oben beschriebenen Weise hergestellt. Tabelle 2 und Abb. 3 zeigen die analytischen Ergebnisse der Bestimmung der Teilchengrößen.

Tabelle 2

Einzelne Meßwerte aus der Bestimmung der Teilchengrößenverteilung mittels LDA

Partikelgrößenverteilung der Mikropartikel aus Resomer R 202 <sup>®</sup> bei 200 mm Brennweite		
D-Wert	Durchmesser in $\mu\text{m}$	Durchmesser in $\mu\text{m}$ nach Ultraschall
10	1,85	1,71
50	7,83	5,58
90	18,70	12,90
99	40,76	26,37

## Beispiel 3

[0036] In einem weiteren Beispiel wurde ein hydrophiles Poly-d,l-lactidcoglycolid mit einem  $M_w$  von 11000 (Resomer RG 502 H<sup>®</sup>) zur Herstellung von mikronisierten Mikropartikel herangezogen. Die Herstellung erfolgte wie sie im Beispiel 1 angegeben wurde. In Tabelle 3 sind die einzelnen LDA-Meßwerte angegeben. Abb. 4 zeigt die Verteilungskurven vor und nach Behandlung der Suspension mit Ultraschall. Abb. 5 zeigt die REM Aufnahmen.

Tabelle 3

Einzelne Meßwerte aus der Bestimmung der Teilchengrößenverteilung mittels LDA

Partikelgrößenverteilung der Mikropartikel aus Resomer RG 502 H <sup>®</sup> bei 200 mm Brennweite		
D-Wert	Durchmesser in $\mu\text{m}$	Durchmesser in $\mu\text{m}$ nach Ultraschall
10	1,72	1,50
50	7,88	6,14
90	22,53	13,11
99	162,51	22,49

## Beispiel 4

[0037] 9,5 g hydrophiles Poly-d,l-lactid Resomer R 202 H<sup>®</sup> wurde mit 0,5 g Estrioltriacetat durch Erwärmen auf 120°C homogen vermischt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit einer Rotorschnellmühle (Pulverisette 14, Fritsch, Idar-Oberstein) in zwei Schritten vermahlen. Im ersten Schritt wurde nur der Rotor mit 8 Rippen als Mahlwerkzeug eingesetzt. Im zweiten Schritt wurde zusätzlich ein Siebring mit Durchlaßöffnungen von 500  $\mu\text{m}$



verwendet. Der Rotor hatte jedesmal eine Geschwindigkeit von 18000 UpM. Das erhaltene Pulver wurde entsprechend Beispiel 1 weiterverarbeitet.

[0038] Die Ergebnisse bezüglich der Teilchengrößenverteilung und der Freisetzung sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen wiedergegeben. Die Bestimmung der Freisetzung erfolgte über mehrere Tage, wobei eine modifizierte Durchflußzelle nach Langenbucher bei 37°C eingesetzt wurde. Das Freisetzungsmedium bestand aus einem Phosphatpuffer pH 7,4, dem 0,2% Synperonic F 68,5% Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin und Natriumazid als Konservierungsmittel zugesetzt waren. Die Durchflußrate betrug 100 ml pro 24 h.

Tabelle 4

Einzelne Meßwerte aus der Bestimmung der Teilchengrößenverteilung mittels LDA

Partikelgrößenverteilung der Mikropartikel aus Resomer R 202 H<sup>®</sup> mit 5% Estrioltriacetat bei 200 mm Brennweite

D-Wert	Durchmesser in $\mu\text{m}$	Durchmesser in $\mu\text{m}$ nach Ultraschall
10	1,59	1,43
50	7,84	6,62
90	17,93	13,36
99	167,48	19,55

Tabelle 5

Freisetzung bei 37°C

Freisetzung von Estrioltriacetat aus strahlgemahl-  
nen Poly-d,l-lactid-Partikeln (Beladungsgrad 5 %)

Zeit	Freigabemenge
2h	1,1 %
12h	4,0 %
24h	7,2 %
72h	18,9 %
7 Tage	31,4 %
14 Tage	51,2 %
21 Tage	57,2 %

Beispiel 5

[0039] 9,5 g Poly-d,l-lactid-coglycolid Resomer RG 502H<sup>®</sup> wurden zusammen mit 0,5 g Thymopentin und 0,2 g Poloxamer entsprechend Beispiel 4 verarbeitet. In Tabelle 6 sind die Teilchengrößenverteilungen vor und nach Behandlung der Meßsuspension mit Ultraschall aufgeführt.



Tabelle 6

Einzelne Meßwerte aus der Bestimmung der Teilchengrößenverteilung mittels LDA

Partikelgrößenverteilung der Mikropartikel aus Resomer RG 502 H<sup>\*</sup> mit 5% Thymopentin und  
2 % Synperonic F68<sup>®</sup> bei 200 mm Brennweite

D-Wert	Durchmesser in $\mu\text{m}$	Durchmesser in $\mu\text{m}$ nach Ultraschall
10	1,54	1,24
50	11,80	7,63
90	54,04	19,67
99	172,73	28,44

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Mikropartikeln auf Basis von biologisch abbaubaren Polymeren, dadurch gekennzeichnet, daß
  - a) in einen Träger aus amorphem oder teilkristallinem, biologisch abbaubarem Polymer mindestens ein Wirkstoff eingebettet wird, in dem der Wirkstoff durch Erwärmung des polymeren Trägers auf eine Temperatur oberhalb seines Glaspunktes unter Vermischen in diesem gelöst oder dispergiert wird,
  - b) nach Abkühlen bis zum festen Zustand eine Vormahlung der erhaltenen Teilchen in einer Mühle zu einem groben Pulver mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 300 und 500  $\mu\text{m}$  erfolgt, und dann
  - c) das so erhaltene grobe Pulver in einer Strahlmühle zu einem feinen Pulver aus Mikropartikeln mit einer Teilchengröße unter 25  $\mu\text{m}$  vermahlen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das amorphe oder teilkristalline, biologisch abbaubare Polymer ausgewählt ist aus Cellulosederivaten, Schellack, Polylactiden, Polylactid/Polyglykolid-Mischungen, Polylactid-coglykoliden, Polyhydroxybuttersäuren, Polyestern, Polyorthoestern, Polyanhydriden, Poly(meth)acrylaten oder Polycyanoacrylaten.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das amorphe oder teilkristalline, biologisch abbaubare Polymer ein Polylactid-coglycolid ist, das bevorzugt geblockt oder endgruppenmodifiziert ist, insbesondere durch Einführung von Polyethylengruppen.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus Peptiden, Proteinen, Hormonen, Corticosteroiden, Prostaglandinen und  $\beta$ -Sympathomimetica.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die vorhandene Menge an Arzneistoff bezogen auf das Polymer im allgemeinen im Bereich 0,01 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, bevorzugter 0,5 bis 20 Gew.-% und am meisten bevorzugt im Bereich von 1 bis 10 Gew.-% liegt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mischung aus Polymer und Wirkstoff physiologisch unbedenkliche und verträgliche Tenside, Suspensionsstabilisatoren und/oder Weichmacher zugesetzt werden, insbesondere Phospholipide, Ethylen/Propylen-Copolymere, Polyethylenglykolester, bevorzugt Polyethylenglykolsorbitan- oder -glycerinester, Polyethylenglykolether oder nichtionogene Tenside.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Tenside, Suspensionsstabilisatoren und/oder Weichmacher bezogen auf das Polymer jeweils in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% und am meisten bevorzugt 1 bis 3 Gew.-% eingesetzt, wobei die Gesamtmenge bevorzugt 15 Gew.-% und insbesondere 10 Gew.-% nicht überschreitet.
8. Wirkstoffhaltige Mikropartikel auf Basis von biologisch abbaubaren Polymeren, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen



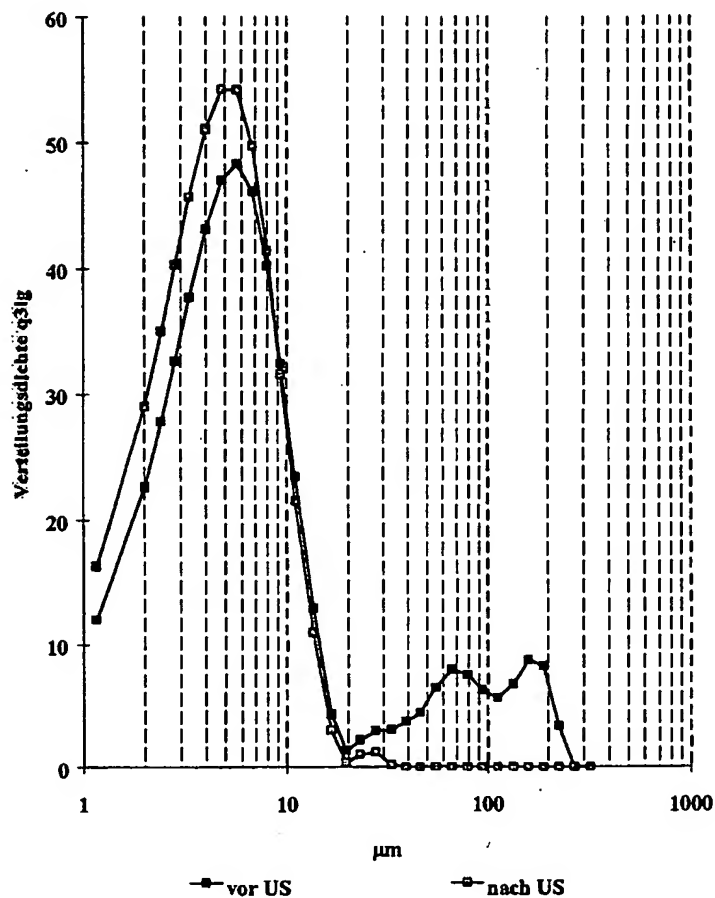
- Leerseite -





Abbildung 1: LDA Bestimmung der Teilchengrößenverteilung

Resomer R 202 H



*Abbildung 2: REM-Aufnahme der Mikropartikel*

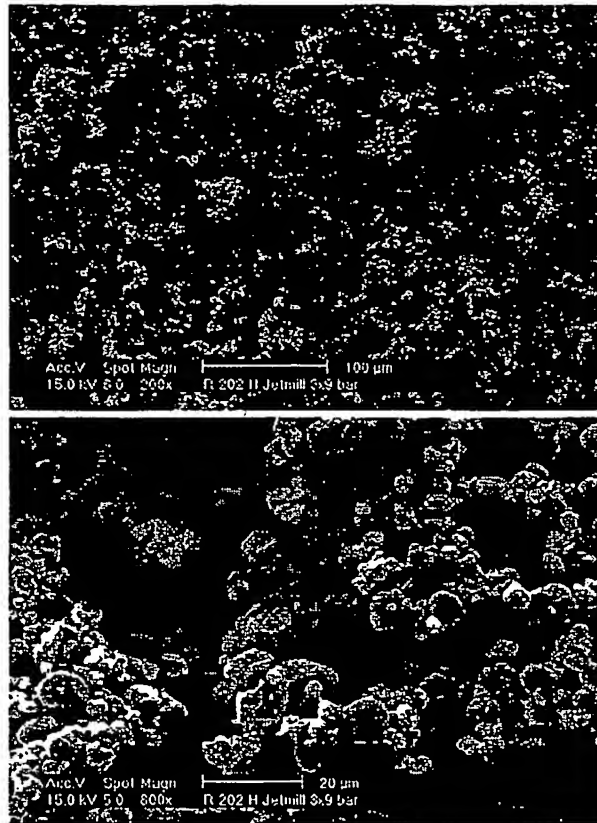


Abbildung 3: LDA Bestimmung der Teilchengrößenverteilung

Resomer R 202

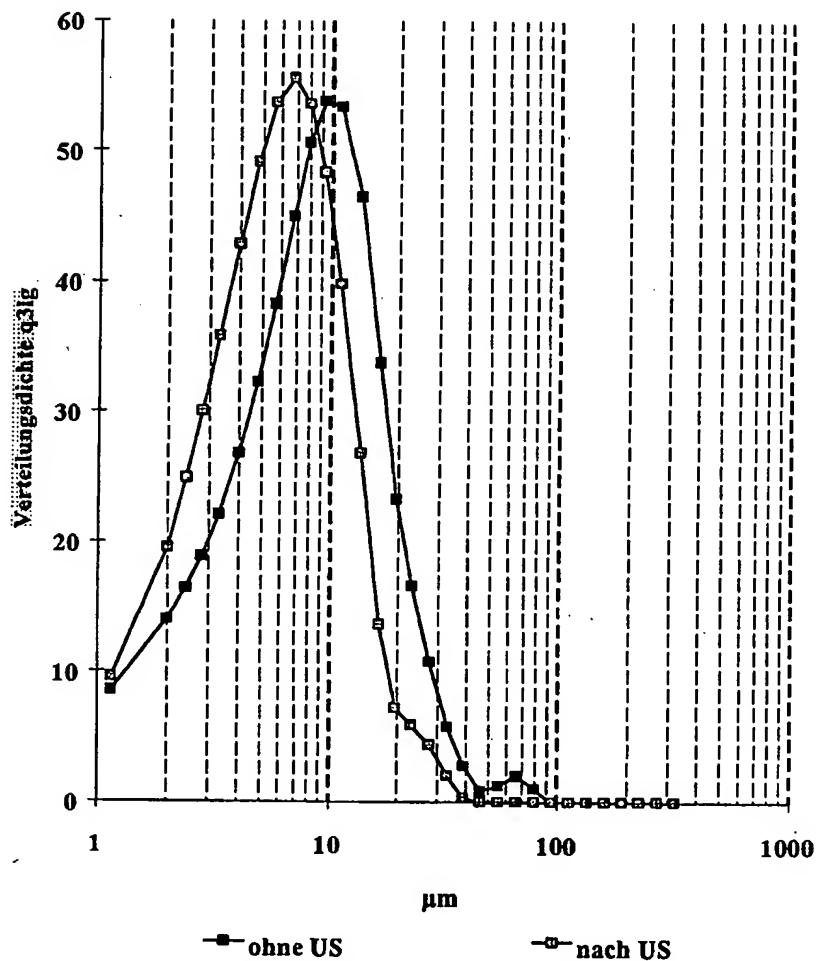
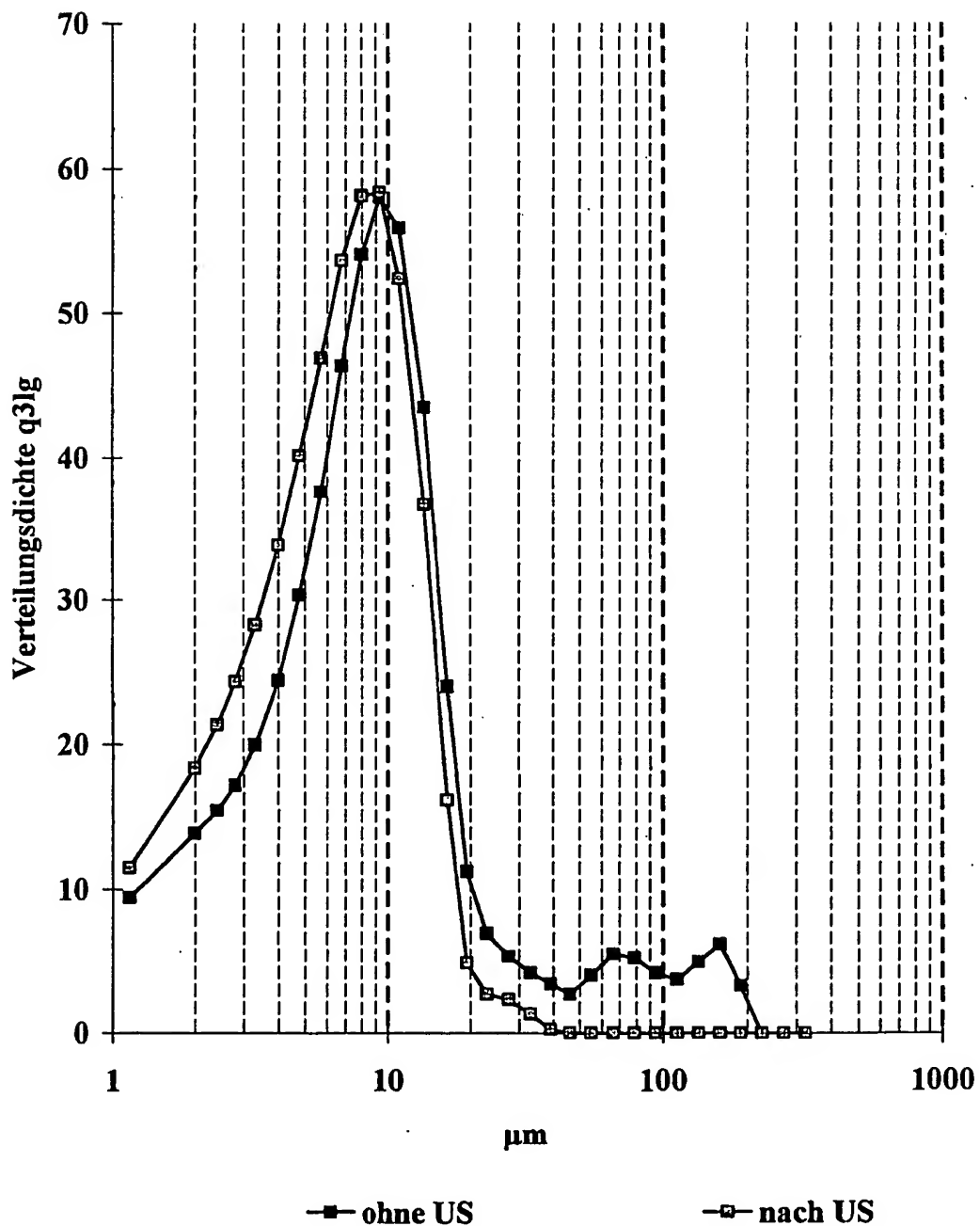


Abbildung 4: LDA Bestimmung der Teilchengrößenverteilung

Resomer RG 502 H



*Abbildung 5: REM-Aufnahme der Mikropartikel*

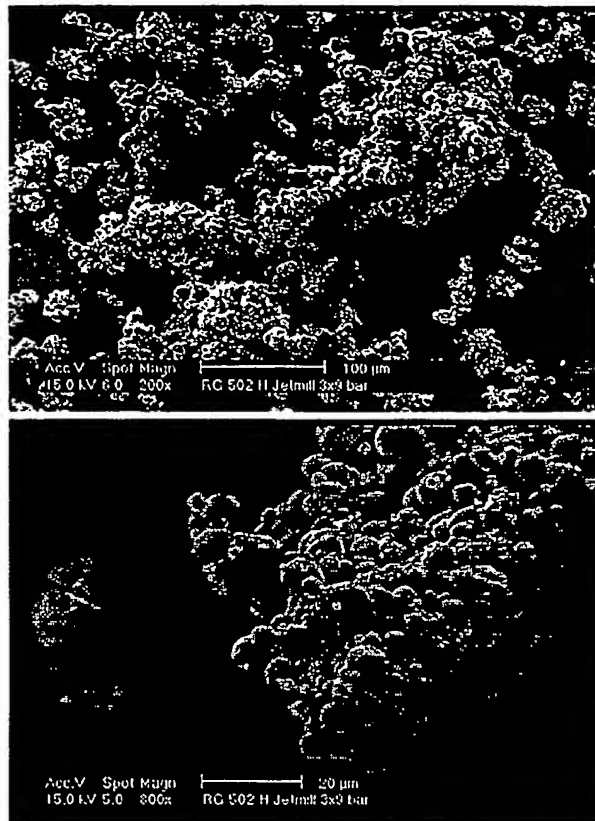
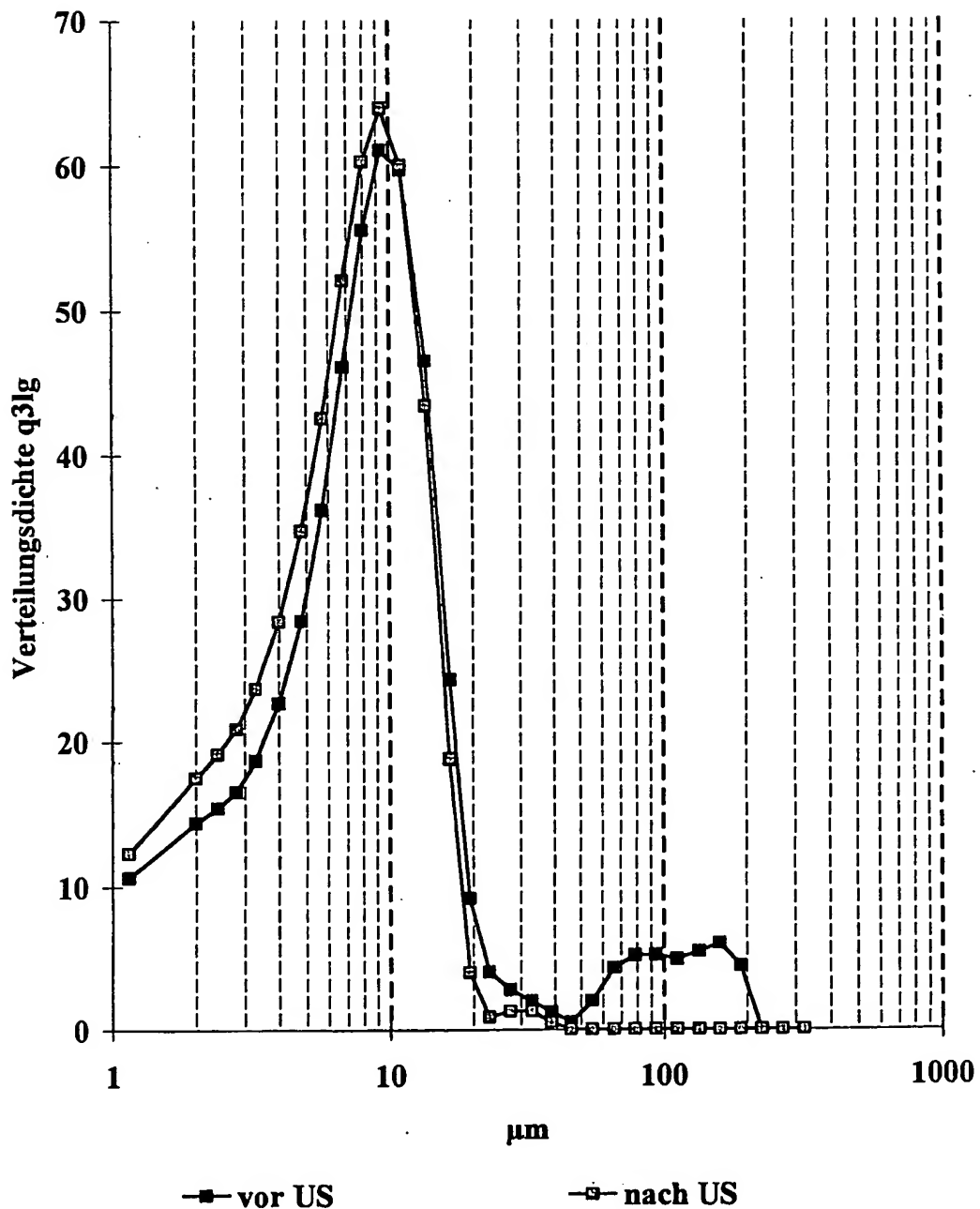


Abbildung 6: LDA Bestimmung der Teilchengrößenverteilung

R 202 H / Estrioltriacetat 5%



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**